

全民健康助力全面小康·母婴安全计划 专家共识

DOI:10.19538/j.fk2020110113

自然流产诊治中国专家共识(2020年版)

关键词:

Keywords spontaneous abortion recurrent spontaneous abortion diagnosis and treatment consensus

指南注册号:IPGRP-2020 CN140

中图分类号:R714.21 文献标志码:A

自然流产(spontaneous abortion, SA)是妇产科最常见的妊娠并发症之一。育龄期女性发生1次SA的风险为10%左右^[1]。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的发生率为1%~5%^[2], RSA的复发风险随着流产次数的增加而上升。曾有3次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率为40%~80%^[3]。如果不及时干预,不仅会给患者及其家庭带来严重的经济负担,而且还将对患者的身心健康造成极大的影响。RSA的规范性诊治已成为生殖健康领域亟待解决的重要问题。由于RSA病因复杂且异质性强,加之患者缺乏特异性临床表现,缺乏有循证医学证据的诊疗措施,多数从业人员未接受过生殖免疫领域的基础理论和临床技能的专业培训,导致过度诊断、过度治疗、超适应证用药等现象普遍存在。为进一步规范SA尤其是RSA的诊治,本刊组织了多学科包括妇产科学、生殖免疫学、生殖医学、风湿免疫病学以及循证医学专家,根据2008年、2016年中国发布的RSA诊治共识、2011年英国皇家妇产科医师协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecology, RCOG)、2012年美国生殖医学学会(the American Society for Reproductive Medicine, ASRM)、2017年欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)发布的RSA诊治最新指南,结合目前我国RSA的防治现状以及国内外最新研究证据和进展,讨论并制定本共识,旨在为临床医师在SA和RSA的诊疗实践中做出合理决策提供参考。本专家共识中推荐的部分观点仍为初步认识,尚需更有力的循证医学证据予以验证。

1 SA的定义

SA通常是指一定妊娠孕周前的妊娠过程失败,主要包括生化妊娠、空孕囊、胚胎发育逐渐停止、胚胎或胎儿死亡以及胚胎及其附属物排出等表现。目前,我国仍将妊娠不

足28周、胎儿体重不足1000g而妊娠终止者定义为SA, RCOG和ESHRE定义SA为妊娠24周前的妊娠丢失^[3-4]。生化妊娠是否纳入SA管理尚未达成共识。在RCOG指南中SA包括了生化妊娠^[3],而ASRM指南中SA则排除了生化妊娠^[5]。

专家观点和建议:建议在我国仍将妊娠不足28周、胎儿体重不足1000g而妊娠终止者定义为SA,生化妊娠也是妊娠失败的一种表现形式,属于妊娠丢失的范畴,应纳入SA进行管理。

2 RSA的定义

目前,国际上不同国家和地区关于RSA的定义不同。差异主要表现在自然流产的次数、孕周、是否连续发生流产、生化妊娠是否属于流产等方面。2011年RCOG定义RSA为与同一配偶连续发生3次或3次以上,妊娠24周前的胎儿丢失,包括生化妊娠,并强调了流产的连续性^[3]; 2012年ASRM定义为RSA为2次及2次以上的临床妊娠丢失,明确排除生化妊娠,未强调流产的连续性及流产的孕周^[5]; 2017年ESHRE指南中RSA定义是连续发生2次及以上妊娠24周前的胎儿丢失,强调了流产的连续性^[4]。既往我国RSA定义为与同一配偶发生3次或3次以上在妊娠28周之前的胎儿丢失。但近年来大多数专家认为,由于生育年龄的延迟、计划生育政策的改变,高龄孕妇越来越多,应将连续发生2次或2次以上的SA定义为RSA,因为其再发风险高,且有研究发现自然流产2次和3次者的病因构成比相似^[6-7]。

专家观点和建议:鉴于我国的国情和临床实践,建议将连续发生SA 2次及2次以上,在妊娠28周之前的胎儿丢失定义为RSA,包括连续发生的生化妊娠。强调流产的连续性和重视流产的再发风险。

3 病因筛查

经过多年的深入研究,对SA尤其是RSA病因学的认识取得了重要进展。在已知的病因当中,母体免疫学因素

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671481, 81871179)

通讯作者:赵爱民,上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科,上海 200126,电子邮箱:zamzkh0526@126.com

(包括自身免疫和同种免疫)、易栓因素(包括遗传性和获得性易栓症)、女性生殖道解剖结构异常以及内分泌异常成为最重要的4种病因,而亲代的染色体异常所占SA病因的构成比仅占少部分。TORCH等感染因素可能与偶发SA有关,而和RSA并无关联^[8]。胚胎染色体异常仍然是导致SA的常见原因,研究显示流产物染色体异常发生率超过50%。男性因素与SA的关联尚存在争议^[9]。

3.1 病史及家族史 2011年RCOG指南及2012年ASRM指南均未具体提及^[3-5];2017年ESHRE指南指出应详细询问患者的病史及家族史(专家建议),推荐根据患者年龄和流产次数来评估预后(强推荐,3级证据)^[4];2016年中国专家共识提出,应详细询问夫妇双方的病史和家族史^[7]。

专家观点和建议:对初次就诊的RSA患者应仔细采集病史及家族史,有助于初步评估患者可能的流产原因和预后,以便更有针对性地进行病因学筛查。

专家建议采集病史的内容主要包括夫妇双方的年龄、患者的月经史、婚育史、家族史、手术史、有无内科合并症、有无传染病史以及其他既往史、生活习惯(吸烟、饮酒等)、不良环境暴露、BMI等。婚育史主要包括妊娠次数及每次妊娠结局,包括生化妊娠、异位妊娠、葡萄胎、人工流产、自然流产、胎儿生长受限、羊水过少、胎儿畸形、引产、早产、足月产等,如为复发性流产,则应记录每次流产孕周、有无诱因及特殊伴随症状、胎儿有无畸形及是否进行过流产物染色体核型分析、每次流产的治疗经过和用药情况。家族史主要包括家族成员有无不良妊娠史、自身免疫病、血栓史及近亲婚配史等。

3.2 病因筛查 根据流行病学调查显示,仅有1次流产史的患者,其再次妊娠发生流产的风险较低,妊娠成功率较高,而随着流产次数的增加,再次妊娠流产的发生风险将显著增加,尤其是在发生3次及以上的流产后,其流产的再发风险可达到80%以上^[5]。对于RSA患者应关注其再发风险,并评估其预后。

专家观点和建议:对于仅有1次流产史的患者,除有明确家族史或临床表现,不推荐进行全面病因筛查,而对于RSA患者则建议进行全面而系统的病因筛查。

3.2.1 免疫学因素

3.2.1.1 自身免疫因素 根据目前的研究进展,自身免疫异常与RSA的关联密切。常见的与SA等不良妊娠有关的自身免疫性疾病主要包括抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、未分化结缔组织病(undifferentiated connective tissue disease, UCTD)、干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)等^[10]。

目前已公认APS是一种以循环中存在中高滴度的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL),伴有静脉或动脉血栓形成和(或)早期RSA、胎儿生长受限(fetal growth restric-

tion, FGR)、死胎、子痫前期和胎盘功能不全等不良妊娠结局以及不孕等临床表现的综合征^[11]。目前,APS诊断标准中的aPLs包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)和抗 $\beta 2$ 糖蛋白1($\beta 2$ -GP1)抗体。2019年美国风湿病学会(ACR)/风湿病卫生专业人员协会(ARHP)发布了一项来自中国的研究报告,该研究评估了血清学阴性的APS(SNAPS)患者中非标准aPLs的诊断价值,结果显示至少可检出一种非标准aPL的SNAPS患者达到60.9%,在非标准aPLs谱中,IgG型PS/PT和IgG型 $\beta 2$ -GP1结构域1在诊断APS中显示出更好的诊断和预测预后价值^[12]。2011年RCOG、2012年ARSM、2016年中国专家共识、2017年ESHRE均推荐对RSA患者进行aPLs的筛查^[3-5,7]。

已经明确SLE患者SA、死胎、死产等不良妊娠结局的发生率明显高于正常人群,SLE孕妇和胎儿以及新生儿发生严重并发症的风险也明显高于正常人群。既往有流产或死产病史者、受孕时伴有活动性肾炎、高血压和aPLs阳性者的不良妊娠结局风险将明显增加^[13-17]。近年来,越来越多研究表明,UCTD、RA以及SSc等自身免疫性疾病可明显增加SA等不良妊娠结局的风险^[18-19]。

对于RSA患者,目前所有指南均推荐常规进行标准aPLs的筛查,对于非标准aPLs是否进行筛查尚未达成共识^[20-21]。关于抗核抗体谱(ANA谱),2016年中国共识推荐对RSA患者进行ANA谱筛查^[7],2017年ESHRE推荐以解释为目的时可考虑ANA谱检测^[6]。2011年RCOG和2012年ASRM均未提及对RSA患者常规进行ANA筛查^[3,5]。关于抗甲状腺自身抗体,ASRM不推荐对RSA患者进行甲状腺自身抗体的检查^[5],ESHRE仅推荐对甲状腺过氧化物酶(TPOAb)进行检查^[4]。2016年中国专家共识推荐TPOAb和抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)的检查^[7]。但是,抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体与RSA的关系,目前仍缺乏循证医学证据,不建议常规筛查^[7]。

专家观点和建议:对于RSA患者建议通过筛查有关免疫指标来排除RSA是否与自身免疫因素相关。

专家建议常用的免疫指标包括:ANA谱,包括可提取核抗原抗体(extractable nuclear antigens, ENA)(如SSA、SSB、URNP、抗核小体抗体等)、抗双链DNA抗体(anti-double strand DNA antibody, anti-dsDNA)等、标准aPLs(包括LA、aCL IgG/IgM亚型、抗 $\beta 2$ -GP1抗体 IgG/IgM亚型)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, anti-CCP)、抗中性粒细胞抗体(anti-neutrophil cell antibody, ANCA)、TPOAb、TGAb、ESR、补体C3、C4、CH50、免疫球蛋白IgG、IgM、IgA等。考虑到实验误差建议筛查至少3次,每次间隔4~6周(aPLs至少间隔12周,2次阳性才能诊断APS,aCL需中高滴度阳性),ANA谱检测推荐采用间接免疫荧光方法,反复1:80阳性以上临床意义明确^[22-23]。不推荐进行抗精子抗

体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体筛查^[7]。

3.2.1.2 同种免疫因素 有许多证据表明不明原因RSA (unexplained RSA, URSA)的发病与母胎免疫耐受失衡有关,因此,URSA也可以称为同种免疫型RSA。研究发现,母胎免疫耐受失衡机制主要表现为母胎界面自然杀伤细胞(NK)、T细胞、巨噬细胞、骨髓源性抑制性细胞(MDSCs)等免疫活性细胞以及蜕膜基质细胞(DSCs)和滋养细胞等数量、功能以及他们之间的交互对话机制异常,但其确切发病机制尚不完全清楚^[24-26]。目前,尚无国际公认的特异性诊断标准,对其诊断仍然使用排除法,即经过严格的全面筛查排除已知的所有病因后才能诊断同种免疫型RSA。2012年ASRM及2017年ESHRE指南均不推荐对RSA妇女进行外周血淋巴细胞亚群及细胞因子谱检测^[4-5]。2017年ESHRE指南认为RSA患者中人类白细胞抗原(HLA)多态性与妊娠结局关系不明确,不推荐对RSA患者进行HLA多态性检测,抗组织相容性抗原(HY)抗体是针对男性特异性次要HY的抗体^[5]。雄性全部有核细胞均有表达,不推荐对RSA女性进行抗HY抗体筛查^[4]。

专家观点和建议:关于同种免疫型RSA的诊断,目前仍采用排除法,即采取全面、系统的病因筛查方法排除已知的所有病因,还需符合下列条件:连续流产次数3次以上(含3次)、小于12周的妊娠丢失、流产物染色体正常、与同一配偶发生流产、无活产、早产、12周以上(含12周)的妊娠丢失。不推荐同种免疫型RSA患者筛查外周血淋巴细胞亚群、细胞因子谱、封闭抗体以及HLA多态性^[4-5]。

3.2.2 易栓症(血栓前状态) 易栓症(即血栓前状态,pre-thrombotic state,PTS)根据发病原因分为遗传性和获得性两种。遗传性PTS是指各种抗凝血因子或纤溶活性基因缺陷而导致易于血栓形成的一类遗传性疾病。遗传性PTS包括抗凝血蛋白(蛋白C、蛋白S、抗AT)缺陷症、凝血因子V Leiden突变、遗传性高同型半胱氨酸血症(Hhcy)、凝血酶原基因突变等。遗传性PTS与深静脉血栓及妊娠中晚期胎儿丢失关系密切,与早期RSA关系尚不确定^[27]。获得性PTS主要包括APS、获得性Hhcy以及各种易于导致血栓形成的结缔组织病如SLE、病程较长且病情控制不良的高血压、糖尿病、慢性肾病、长期卧床、激素替代等。PTS在妊娠期可导致患者子宫螺旋动脉或绒毛血管微血栓形成,甚至形成多发性胎盘梗死灶,导致子宫-胎盘循环血液灌注不良,增加RSA和胎死宫内的危险。针对遗传性PTS,2012年ASRM及2017年ESHRE指南均推荐对于RSA患者进行筛查^[4-5],而2016年中国RSA诊治专家共识是条件性推荐^[7]。针对获得性血栓前状态,目前的指南和共识均推荐筛查aPLs、血清同型半胱氨酸(hcy)等标志物。

专家观点和建议:推荐对RSA患者进行PTS筛查:常用指标包括凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、D-二聚体、血小板聚集率、血清hcy、aPLs等。此外,有条件者可开展血栓

弹力图(TEG)、凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、血栓调节蛋白(TM)、蛋白C、蛋白S、抗凝血酶(AT)、凝血因子V、凝血酶原等因子的功能检测,必要时可进行遗传性PTS基因筛查。

3.2.3 染色体异常

3.2.3.1 夫妇染色体异常 研究发现,3%~8%的RSA夫妇中至少有一方存在染色体异常,其中92.9%为结构异常,少部分为数目异常,而最新的研究证实常规核型检测没有发现异常的RSA患者中染色体异常携带者发生率高达11%~14%^[28]。染色体结构异常包括相互易位、嵌合体、环状染色体、染色体插入、倒位、缺失以及复杂重复等^[29],其中以平衡易位(24.7%)和罗氏易位(17.6%)最为常见^[30]。常见的染色体数目异常有特纳综合征(Turner syndrome, 45, XO)、克氏综合征(Klinefelter syndrome, 47, XXY)、超雌综合征(triple X syndrome, 47, XXX)、超雄综合征(double Y syndrome, 47, XYY)。多数染色体结构异常均能增加流产等不良妊娠结局的风险。大多数常染色体数目异常如三体或单体都表现为自然流产、畸形或严重的出生缺陷,仅有性染色体数目异常一般可以活产,且临床表型不明显,但对生殖影响较大^[31]。既往认为染色体多态性是发生在染色体异染色质区域的非病理性变异,包括结构、着色强度、带纹宽窄等方面的微小变异,但越来越多的研究显示,染色体多态性会增加RSA的发病风险,同时还与不孕不育、精子质量下降、出生缺陷等存在关联^[32-33]。

3.2.3.2 胚胎染色体异常 胚胎染色体异常是造成自然流产的常见原因,流产发生的越早,胚胎染色体异常的发生率越高^[34]。早期流产的胚胎染色体异常以非整倍体为主,其中16-三体(12%~19%)、X单体(6%~10%)、22-三体(4%~10%)最常见。在停止发育的胚胎中染色体核型异常发生率约为50%,其中约86%为数目异常,6%为结构畸变,其他可能为嵌合、葡萄胎等情况^[35]。研究表明,胚胎染色体异常与母体年龄增加有关,年龄>35岁的妇女胚胎染色体异常检出率高达78%^[36]。

2011年RCOG指南提出,有3次或3次以上流产史的夫妇应进行外周血染色体核型分析,不推荐行植入前遗传学筛查(PGS)(3级证据),当流产物的染色体核型分析提示有非平衡性染色体结构异常可行夫妇双方的染色体核型分析(4级证据)^[3]。2012年ASRM指南提出:建议对有反复妊娠丢失的夫妇进行外周血染色体核型分析,胚胎植入前遗传学检测(PGT)作用不明确^[5]。2016年中国专家共识建议对RSA的夫妇进行外周血染色体核型分析^[7]。2017年ESHRE指南提出:不常规推荐流产物遗传学筛查,但可以用于解释流产的原因(条件性推荐,2级证据);不常规推荐夫妇染色体核型分析,仅筛查有染色体异常高风险的女性(条件性推荐,2级证据)^[4]。

专家观点和建议:对仅有1次流产史的夫妇不推荐常规进行夫妇外周血染色体核型分析;推荐对RSA夫妇进行

外周血及其流产物染色体核型分析。

3.2.4 解剖因素

3.2.4.1 先天性解剖异常 子宫先天性异常患者占RSA患者的8.4%~12.6%^[37],包括纵隔子宫、双角子宫、弓形子宫、单角子宫、双子宫、子宫发育不良和先天性宫颈机能不全等,其中以纵隔子宫最为常见,占全部子宫畸形的44.3%^[37],其次为双角子宫(36%)、鞍状子宫(25.7%)。子宫先天性异常如宫颈机能不全常与妊娠晚期胎儿丢失和早产有关^[37-39]。先天性子宫发育不良常伴有内膜和子宫动脉发育异常或缺如从而影响胚胎的种植和血液供应,最终导致流产。但先天性宫颈机能不全少见^[40]。2014年ACOG指南认为,未经治疗的子宫畸形妇女再次妊娠时晚期流产率或早产率将显著上升,但是否与早期流产有关尚存在争议^[41]。

3.2.4.2 获得性解剖异常 女性获得性生殖道解剖异常主要有Asherman综合征、宫颈机能不全、子宫肌瘤等。Asherman综合征导致流产的原因可能与受损的子宫内膜蜕膜化不良、导致胎盘形成障碍有关,且发生率随刮宫次数增加而增加^[42]。宫颈机能不全是造成晚期流产、早产的主要原因之一^[41,43],其临床特征主要是在妊娠中晚期出现无痛性宫颈扩张和羊膜囊膨出。据统计,宫颈机能不全在女性中的发生率为0.1%~0.2%,约15%的妊娠16至28周以内的反复流产是由宫颈机能不全引起^[43]。目前,尚缺乏大规模的随机对照研究证实内膜息肉、黏膜下肌瘤,较大的浆膜下、肌壁间肌瘤对生育功能产生影响^[3,41]。2012年ASRM再次提出子宫肌瘤形态、大小、数量、位置与早期流产的相关性证据不足^[5]。

专家观点和建议:建议对有RSA病史的妇女均应进行生殖道超声检查,必要时可进行MRI等影像学检查,对子宫解剖学进行评估,对怀疑有异常者需通过宫腔镜、腹腔镜检查进一步明确诊断。妊娠期应加强宫颈形态学监测,以便及时发现宫颈机能不全。

3.2.5 内分泌因素 内分泌疾病与SA的发生密切相关。与SA有关的内分泌异常主要包括多囊卵巢综合征(PCOS)、黄体功能不全、高泌乳素血症(HPRL)、甲状腺功能异常、糖代谢异常等。

3.2.5.1 PCOS 2011年RCOG指南认为PCOS可能增加自然流产的发生率^[3],ASRM意见与RCOG的意见不一致,但明确的是PCOS与肥胖、高胰岛素血症、黄体生成素(LH)过度分泌、高雄激素和血栓形成等相关^[4]。2016年中国RSA诊治专家共识推荐对RSA患者行生殖激素水平检测^[7],而2017年ESHRE指南则不建议常规检查^[4]。2016年中国RSA诊治专家共识与2017年ESHRE指南均认为没有足够证据支持二甲双胍治疗可降低RSA合并PCOS患者的流产率,故未做推荐^[4,7]。

3.2.5.2 黄体功能不全 2012年ASRM指南指出,对流产3次及以上RSA患者给予黄体支持可能有益^[5]。2017年

ESHRE指南认为孕酮及hCG对于提高黄体功能不全的RSA妇女活产率证据不足,故条件性推荐^[4];2017年发表在*Fertility and Sterility*的一项基于RCT的Meta分析提示合成黄体酮和17羟孕酮(非天然孕酮)的补充能够降低RSA患者的流产率,但推荐剂量不同^[44]。

3.2.5.3 甲状腺功能异常 甲状腺功能紊乱能增加妊娠丢失风险,约28.8%的RSA患者甲状腺自身抗体(TGAb、TPOAb)阳性^[45]。目前发表的共识和指南均推荐对RSA者行甲状腺功能筛查,尤其强调了TPOAb筛查的重要性。2020年发表在*Fertility and Sterility*的最新Meta分析显示RSA与亚临床甲减无明显相关性,服用左旋甲状腺素也不会改善妊娠结局^[46]。美国甲状腺协会推荐TSH>2.5 mIU/L和TPOAb阳性(两者同时满足)的孕妇应予以左旋甲状腺素治疗^[47]。

3.2.5.4 糖代谢异常 研究发现,受孕和胚胎形成阶段的高血糖会增加自然流产和先天畸形的风险,国际妇产科联盟(FIGO)倡议所有国家都应行妊娠期糖尿病筛查。但2012年ASRM不推荐对RSA患者进行糖代谢筛查^[5];2017年ESHRE不推荐对RSA患者进行空腹胰岛素和空腹血糖筛查,同时提出二甲双胍对于糖代谢异常的RSA妇女再次流产的预防作用证据不足^[4]。

3.2.5.5 HPRL 2012年ASRM指南及2016年中国专家共识均推荐对RSA患者筛查PRL^[5,7]。2017年ESHRE不推荐对不存在HPRL临床表现的患者筛查PRL,同时提出对于伴有HPRL的RSA妇女采用溴隐亭治疗能够提高活产率^[4]。2011年RCOG对此问题并未提及^[3]。

专家观点和建议:建议对RSA患者常规进行生殖激素检测[包括月经周期第2、3天的卵泡刺激素(FSH)、LH、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、睾酮(T)、PRL和黄体高峰期的P水平]、甲状腺功能[包括三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)、TGAb、TPOAb]以及空腹血糖筛查,必要时进行葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放试验。

3.2.6 感染因素 在RSA病因中感染因素筛查的价值目前争议较多,研究认为早孕期细菌性阴道病与中孕期流产及早产相关,早孕期RSA与细菌性阴道病的相关性证据不足^[48]。虽有研究表明,慢性子宫内膜炎与子宫内膜容受性受损、浆细胞基质浸润、种植相关基因表达改变有关,可导致不孕、反复种植失败,增加RSA发生率(10%~27%),但尚缺乏足够的证据^[49-50]。2012年ASRM不推荐筛查支原体、衣原体、TORCH,同时也不推荐进行抗生素治疗^[5]。2017年ESHRE指南未提及关于慢性子宫内膜炎的筛查建议^[4]。

专家观点和建议:不建议对RSA患者孕前常规进行白带常规、支原体、衣原体、TORCH等筛查。对妊娠期RSA患者,除非有生殖道感染的临床表现,否则也不推荐进行有关感染项目的筛查。

3.2.7 男性因素 2011年RCOG未提及男性因素在RSA病因筛查中的价值^[3]。2012年ASRM指南不推荐对患者的配偶常规筛查精子DNA碎片^[5]。2016年中国RSA诊治专家共识未建议对患者的配偶进行筛查^[7]。2017年ESHRE指南建议对患者的配偶询问生活方式(如吸烟、饮酒、运动方式以及体重),条件性推荐对患者的配偶进行DNA碎片的检测,用于解释流产原因,但非直接证据,也不推荐对其配偶进行精子质量筛查^[4]。

专家观点和建议:不推荐对RSA患者的配偶常规进行精液质量筛查,除非以解释为目的,才可考虑对其配偶的精子进行DNA评估;建议对其配偶询问并记录不良生活方式。

3.2.8 其他因素 研究发现吸烟、酗酒、肥胖、滥用药物、吸毒以及恶劣环境暴露等都会增加流产风险^[51-54],同时研究发现RSA患者不论在孕前还是孕后抑郁及焦虑指数都有明显增高^[4]。2012年ASRM指南、2016年中国RSA专家共识、2017年ESHRE指南指出对RSA夫妇均要记录上述不良生活方式和有无不良的环境因素暴露^[4-5,7]。

专家观点和建议:建议对RSA夫妇均要记录有无不良生活方式和有无不良的环境因素暴露,同时对患者进行心理因素评估。

4 治疗

对于仅有1次流产史的患者,再次妊娠时如无特殊异常及临床表现,无需采取特殊治疗措施,仅一般对症处理即可。对于RSA患者由于再发风险高,应该针对病因给予相应的处理。根据目前的国内外指南和共识,结合我国的实际情况,对于RSA的治疗,专家观点和推荐的治疗方案如下。

4.1 免疫异常有关RSA的治疗

4.1.1 自身免疫异常 自身免疫异常能增加流产等不良妊娠结局的风险,RSA患者如合并自身免疫性疾病,应联合风湿免疫科医生共同管理。

4.1.1.1 RSA合并SLE、SS、SSc以及UCTD等风湿免疫病

妇产科及生殖科医生应联合风湿免疫科医生共同制定诊疗方案,一同管理。应常规给予低剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA, $\leq 100\text{mg/d}$),免疫抑制剂的给药原则和方案遵循《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》、低分子肝素(LMWH)的给药原则和方案遵循《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[10,27]。

4.1.1.2 RSA合并APS 目前典型APS的标准治疗方案为:LDA+LMWH+羟氯喹(HCQ),应全程给药,HCQ应在计划妊娠前3个月开始给药。如HCQ不能耐受或伴有血小板减少可添加小剂量糖皮质激素如醋酸泼尼松(5~10mg/d),必要时可使用静脉注射免疫球蛋白(IVIG)或血浆置换。如患者为继发性APS,则同时要处理原发病。对于非典型APS,应根据个体化风险评估结果单独使用LDA或联合使用LMWH。免疫抑制剂的给药原则和方案遵循《复发性流

产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》^[10]、LMWH的给药原则和方案遵循《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[27]和《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[21]。

4.1.2 不明原因(同种免疫型)RSA的治疗 针对不明原因(同种免疫型)RSA的治疗,美国食品药品监督管理局(FDA)早在2002年即叫停丈夫或第三方淋巴细胞免疫疗法(LIT)。2011年RCOG、2012年ASRM、2017年ESHRE指南均不推荐使用IVIG、淋巴细胞免疫疗法^[3-5]。2019年英国Eapen等^[55]研究者发表的一项针对不明原因RSA的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,观察了粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的疗效和安全性,结果发现研究组和安慰剂组之间妊娠结局差异无统计学意义,表明使用G-CSF治疗并不能改善不明原因RSA的妊娠结局(证据级别I级)。2017年ESHRE指南也认为没有足够证据推荐G-CSF在不明原因RSA中使用^[4]。2011年RCOG指南不推荐对于不明原因RSA患者进行抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 治疗^[3]。2015年发表在*Blood*一篇随机、对照、双盲试验显示,LMWH不能改善非易栓症的不明原因RSA患者的活产率^[56]。基于不伤害原则,ESHRE不推荐糖皮质激素用于不明原因RSA治疗^[4]。目前,尚缺乏关于HCQ治疗不明原因RSA的临床数据,关于环孢霉素(CsA)对不明原因RSA临床应用的研究资料有限,且由于研究方法和样本量的限制,对于CsA的确切效果及安全性仍亟待大样本的随机双盲对照研究证实。

专家观点和建议:对不明原因RSA不推荐IVIG、CsA、泼尼松、HCQ、淋巴细胞主动免疫治疗(LIT)、G-CSF、脂肪乳、抗TNF- α 制剂、抗凝治疗作为URSA的常规治疗方案,除非在取得患者知情同意的情况下进行规范化的临床试验。

4.2 PTS的治疗 PTS能增加RSA等不良妊娠结局的风险。PTS的治疗方法是单独使用LMWH或联合使用LDA。

4.2.1 遗传性PTS 除了遗传性Hhcy外,其他都以静脉血栓为主,因此,首选LMWH治疗。LMWH的给药原则和方案遵循《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[27]。

4.2.2 获得性易栓症 包括APS、Hhcy等,动静脉血栓都可能发生,应联合使用LMWH和LDA。

4.2.3 Hhcy 在联合使用LMWH和LDA的同时,应添加叶酸和维生素B12等。

4.3 染色体异常的治疗 夫妻染色体异常能增加RSA等不良妊娠结局的风险,胚胎染色体异常占流产总数的50%以上。2018年《胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识》中复发性流产作为胚胎植入前遗传学检测的适应证之一,但RSA行PGT后的效果以及性价比仍存在争议,有待于新的RCT研究证实^[57]。

专家观点和建议:对于染色体异常的患者建议进行遗传咨询,如同源染色体罗氏易位携带者,则建议避孕,或

接受供卵或供精,通过辅助生殖技术解决生育问题。对于常染色体平衡易位及非同源染色体罗氏易位妊娠后,应行产前诊断,如发现胎儿存在严重染色体异常或畸形,应考虑终止妊娠,并进行遗传咨询,拟再次妊娠者可考虑胚胎植入前遗传学检测-结构重排(PGT-SR)助孕。对于反复出现胚胎或胎儿严重染色体畸变者,可考虑行PGT技术进行辅助生殖。目前,没有足够证据证明PGT-A在提高不明原因RSA患者活产率方面优于期待治疗,除非合并高育龄或既往胚胎染色体异常。暂不建议对染色体核型正常的夫妇常规采用PGT-A辅助生殖技术。

4.4 解剖异常的治疗 关于解剖异常的纠正能否改善RSA的妊娠结局,目前尚存在争议。2011年RCOG指南认为,对有子宫先天畸形者不建议手术治疗^[3];2012年ASRM指南认为,未经治疗的子宫畸形妇女再次妊娠时晚期流产率或早产率将显著增高,但是否与早期流产有关系目前尚存在争议,但专家一致认为RSA患者合并先天性子宫畸形仍可考虑手术治疗^[5]。2016年中国专家共识建议对于双角子宫或鞍状子宫的RSA患者,可行子宫矫形术;子宫纵隔明显者可采用宫腔镜切除;单角子宫患者无有效的手术方法,应加强孕期监护,以便及时发现并发症并予以处理^[7]。2017年ASRM发表在*Fertility and Sterility*的一篇关于子宫纵隔的指南推荐对于前次妊娠丢失或不良产科结局的患者应考虑子宫纵隔切除(C级证据)^[58];2017年来自Cochrane数据库的一项Meta分析显示,子宫环扎术较非手术对流产无显著改善作用(证据级别I级),与阴道黄体酮制剂相比,子宫环扎术对流产无显著改善(证据等级I级)^[59];2012年ASRM再次提出子宫肌瘤形态、大小、数量、位置与早期流产的相关性不足,肌瘤切除(腹腔镜或开腹)降低流产率证据不足,对于无症状、不改变宫腔形态的子宫肌瘤,不推荐手术治疗^[5]。2016年中国专家共识建议对于宫腔粘连者行宫腔镜粘连分离术,子宫黏膜下肌瘤患者宜在妊娠前行宫腔镜肌瘤切除术,体积较大的肌壁间肌瘤应行肌瘤剔除术^[7];2017年ESHRE对于子宫肌瘤、内膜息肉、宫腔粘连不推荐手术治疗^[4]。

4.4.1 先天性解剖异常 子宫纵隔明显者可采用宫腔镜下切除纵隔;对于单角子宫不建议行子宫重建术,对子宫颈正常的双子宫者不推荐进行子宫成形术^[60-61]。

4.4.2 获得性解剖异常 建议对宫腔粘连者行宫腔镜下粘连分离术,同时给予预防粘连措施;子宫黏膜下肌瘤患者宜在妊娠前行宫腔镜子宫肌瘤切除术,体积较大的肌壁间肌瘤应行子宫肌瘤剔除术^[62]。

4.4.3 子宫颈机能不全 对明确诊断者应在妊娠期择日行子宫颈环扎术,手术时机应选择在既往发生流产的孕周前,一般在妊娠12~16周进行^[63]。对无明显子宫颈机能不全的RSA患者,尤其是有多次清宫、多次宫腔镜检查手术操作者,子宫颈机能不全的发生危险增加,妊娠期应加强子宫颈机能的动态监测,一般自妊娠12周开始,每4周监

测1次,必要时可缩短监测时间,每1~2周监测1次,以便及时发现子宫颈机能不全并及时给予处理;对于妊娠期发现无痛性子宫颈扩张者,尽可能行紧急子宫颈环扎术,以最大限度地延长孕周^[64]。

4.5 内分泌异常的治疗 RSA伴有内分泌功能异常者,应在孕前积极处理至内分泌功能正常,方可受孕,同时在妊娠期加强监测,如发现异常应及时给予处理。

4.5.1 甲亢 建议合并甲亢者在控制病情后方可受孕,妊娠期应加强监测。常用药物为丙基硫氧嘧啶(PTU),孕期使用较为安全,不会增加胎儿畸形和新生儿甲减的发生风险^[65]。

4.5.2 甲减 建议对合并甲减者给予甲状腺激素治疗,当甲状腺功能恢复正常3个月后再考虑妊娠,孕期严密监测甲状腺功能,每2~4周检查1次,依据TSH等指标的变化及时调整甲状腺激素剂量。亚临床甲减患者也应酌情补充甲状腺素,使TSH控制在相应孕周的正常水平^[65]。

4.5.3 糖尿病 建议已经确诊的糖尿病患者在血糖控制理想后3个月方可受孕,并于计划妊娠前3个月停用妊娠期禁用的降糖药,改为胰岛素治疗,孕期严密监测血糖和糖化血红蛋白水平^[66]。

4.5.4 PCOS 建议患者通过生活方式调整、药物干预等措施改善卵巢功能及糖脂代谢。但目前仍没有足够证据支持二甲双胍治疗可降低伴有PCOS的RSA患者流产率^[4]。

4.5.5 HPRL 对于HPRL者推荐溴隐亭治疗,建议PRL控制在正常范围之后方可考虑妊娠^[67]。

4.5.6 黄体功能不全 建议针对黄体功能不全患者排卵后开始给予黄体支持。常用药物有地屈孕酮、黄体酮针剂、微粒化黄体酮、黄体酮阴道凝胶等。具体可参照《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》^[68]。

4.6 感染因素 感染因素与晚期流产、胎膜早破以及早产关系密切,但在早期RSA病因筛查中价值目前争议较多,是否治疗仍未达成共识。2012年ASRM不推荐进行抗生素治疗^[5]。2016年中国专家共识提出对生殖道感染的RSA患者孕前应针对病原体进行针对性治疗,感染控制后方可受孕^[7]。2017年ERSHR指南未提及感染因素筛查及治疗建议^[6]。

专家观点和建议:建议对有明显生殖道感染临床表现的患者,在孕前根据病原体的种类给予针对性治疗,感染控制后方可受孕。目前尚无足够的证据表明抗生素治疗能改善无感染临床表现或证据者的妊娠结局。

4.7 男性因素 关于男性因素与RSA的关系尚不明确。目前针对男性异常因素治疗措施的疗效尚不明确。2012年ASRM、2017年ESHRE指南均不推荐对RSA配偶进行抗氧化治疗^[4-5]。

专家观点和建议:建议对RSA患者配偶纠正不良生活方式,不推荐对其配偶采取抗氧化等治疗措施。

4.8 其他因素 不良生活习惯和恶劣环境暴露均会增加

流产率^[69],多数 RSA 患者均存在一定程度的心理障碍。2012 年 ASRM 指南、2016 年中国专家共识、2017 年 ESHRE 指南指出对 RSA 夫妇均要记录不良生活方式和有无不良的环境因素暴露^[4-5,7]。

专家观点和建议:建议 RSA 患者纠正不良生活习惯、改变不良生活和工作环境;对有心理障碍的患者给予心理疏导,必要时给予药物治疗。

5 RSA 患者妊娠后的监测与管理

RSA 患者妊娠后要进行严密的随访和监测,包括母体本身和胚胎、胎儿生长发育监测两方面。除了进行正规的产前检查外,还需根据母体的病情特点进行有关指标的监测,以便及时调整治疗方案。

5.1 早孕期监测 70%~80%的流产发生在早孕期。超声检查是判断早期妊娠结局的“金标准”。早孕期血 β -hCG 水平仅反映绒毛活性,与妊娠结局并无直接相关。孕 10 周以前体内孕激素多源于卵巢的分泌,呈现脉冲性释放、变异范围大,监测血清孕酮水平不能有效预测妊娠结局。2015 年中国《黄体支持与孕激素补充共识》只推荐检测 β -hCG 水平以判断绒毛活性及超声监测胚胎发育,不推荐检测血清孕酮水平及其变化来判断妊娠结局^[70]。2012 年 ASRM 指南也不推荐检测血清孕酮水平及其变化^[5]。

专家观点和建议:条件性推荐对 RSA 患者妊娠后检测血 β -hCG 水平,不推荐检测早孕期血清孕酮水平及其变化;建议于孕 6~7 周时行首次超声检查,如见异常应每隔 1~2 周定期复查,根据孕囊大小、胚芽发育、心管搏动以及卵黄囊等情况综合判断胚胎发育是否正常,避免盲目保胎。一般认为孕囊平均直径达 25mm,仍未见胚芽,胚芽 7mm 以上仍未见心管搏动者,均预示流产不可避免^[71]。

5.2 妊娠中晚期监测 随着妊娠的进展,妊娠合并症的病情可能会加重,各种妊娠并发症的发生危险也逐渐增加,RSA 患者的胎儿出生缺陷发生率高,应加强监测。

专家观点和建议:对有合并症的 RSA 患者,如合并 SLE、APS、UCTD、高血压病、糖尿病、慢性肾病、PTS 等疾病,孕期应通过相关检查来监测病情变化,同时通过相应的检查以判断胎儿胎盘功能,以便及时调整治疗方案,对于病情严重且复杂的患者建议进行多学科管理;应做好遗传咨询,加强胎儿出生缺陷监测,必要时行产前诊断。尤其在妊娠晚期,应加强对胎儿安危的监测,适时终止妊娠。

参与讨论专家(按汉语拼音排序):

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage [J]. Lancet, 2006, 368 (9535): 601-611.
- [2] Green DM, Odonoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child [J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(6): 816-821.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top guideline No.17, 2011 [EB/OL]. <https://www.mendeley.com/catalogue/c4d9f3a0-e92a-3b41-aa5c-ed977bb8f4cf/>.
- [4] Bender AR, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018 (2): hoy004.
- [5] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [6] 张丽梅, 杨燕宁, 张瑞晓, 等. 自然流产两次与三次及以上的早期复发性流产患者病因构成的比较 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(12): 855-859.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.
- [8] 乔杰. 复发性流产孕前管理 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1309-1314.
- [9] Zhang X, Wang H, Feng T, et al. The relationship between semen factors and unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 605-612.
- [10] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534.
- [11] Garcia DA, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (21): 2010-2021.

- [12] Liu T, Gu J, Wan L, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 33.
- [13] Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(3): 153-163.
- [14] Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 32(1): 7-12.
- [15] Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A, et al. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5): 473-479.
- [16] Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a Meta-analysis of studies published between years 2001-2016[J]. *J Autoimmun*, 2017, 79: 17-27.
- [17] Marder W. Update on pregnancy complications in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(6): 650-658.
- [18] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC, et al. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases [J]. *Best Practice Res: Clinical Rheumatol*, 2016, 30(1): 63-80.
- [19] Radin M, Schreiber K, Cuadrado MJ, et al. Pregnancy outcomes in mixed connective tissue disease: a multicentre study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(11): 2000-2008.
- [20] 李春. 抗磷脂综合征的诊断及处理[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(7): 501-502.
- [21] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(8): 517-522.
- [22] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会. 抗核抗体检测的临床应用专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(4): 275-280.
- [23] Jeong S, Yang D, Lee W, et al. Diagnostic value of screening enzyme immunoassays compared to indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2): 334-342.
- [24] Vacca P, Vitale C, Munari E, et al. Human innate lymphoid cells: their functional and cellular interactions in decidua [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 1-8.
- [25] Valencia-Ortega J, Saucedo R, Peña-Cano MI, et al. Immune tolerance at the maternal-placental interface in healthy pregnancy and pre-eclampsia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(7): 1067-1076.
- [26] Chang RQ, Zhou WJ, Li DJ, et al. Innate lymphoid cells at the maternal-fetal interface in human pregnancy [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6): 957-969.
- [27] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701-708.
- [28] Dong Z, Yan J, Xu F, et al. Genome sequencing explores complexity of chromosomal abnormalities in recurrent miscarriage[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(6): 1102-1111.
- [29] Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 32-39.
- [30] Kaser D. The status of genetic screening in recurrent pregnancy loss [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2018, 45(1): 143-154.
- [31] Page JM, Silver RM. Genetic causes of recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2016, 59(3): 498-508.
- [32] Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM, et al. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985, 92(9): 899-914.
- [33] van der Bijl N, Röpke A, Biswas U, et al. Mutations in the ström al antigen 3 (STAG3) gene cause male infertility due to meiotic arrest[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(11): 2112-2119.
- [34] Munne S, Cohen J. Chromosome abnormalities in human embryos[J]. *Hum Reprod Update*, 1998, 4(6): 842-855.
- [35] Nikitina TV, Sazhenova EA, Zhigalina DI, et al. Karyotype evaluation of repeated abortions in primary and secondary recurrent pregnancy loss [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(3): 517-525.
- [36] Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, et al. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement [J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(7): 622-628.
- [37] Jaslow CR, Carolyn R. Uterine factors [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2014, 41(1): 57-86.
- [38] Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(4): 371-382.
- [39] Prior M, Richardson A, Asif S, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(1): 110-117.
- [40] Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, et al. Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: scientific impact paper [J]. *BJOG*, 2020, 127(5): e1-e13.
- [41] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: cerclage for the management of cervical insufficiency [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(1): 372-379.
- [42] Di Guardo F, Della Corte L, Vilos GA, et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome: an updated review focusing on the role of hysteroscopy [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(1): 55-61.
- [43] Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z, et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 9(1): CD009166.
- [44] Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, con-

- trolled trials[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(2):430-438.
- [45] Dhillon-Smith RK, Coomarasamy A, Coomarasamy A. Best practice review article: TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020; 101433.
- [46] Wang X, Zhang Y, Tan H, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2020.6.034.
- [47] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3):315-389.
- [48] Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2020, 323(13):1286-1292.
- [49] Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, et al. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(1):116-121.
- [50] Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(1):106-110.
- [51] Narkowicz S, Plotka J, Polkowska Ż, et al. Prenatal exposure to substance of abuse: a worldwide problem [J]. *Environ Int*, 2013, 54(1):141-163.
- [52] Balsells M, García-Patterson A, Corcoy R, et al. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 207(1):73-79.
- [53] Barboza J. Pharmaceutical strategies for smoking cessation during pregnancy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(18):2033-2042.
- [54] Sundermann AC, Zhao S, Young CL, et al. Alcohol use in pregnancy and miscarriage: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(8):1606-1616.
- [55] Eapen A, Joing M, Kwon P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(3):424-432.
- [56] Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Blood*, 2015, 125(14):2200-2205.
- [57] 胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 35(2):151-155.
- [58] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(3):530-540.
- [59] Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N, et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):CD008991
- [60] Reichman DE, Laufer MR, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24(2):193-208.
- [61] 连岩, 王谢桐. 双子宫和纵隔子宫与复发性流产的关系及处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(2):82-86.
- [62] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(12):793-800.
- [63] Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM, et al. Cerclage use: a review of 3 national guidelines[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2017, 72(4):235-241.
- [64] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: cerclage for the management of cervical insufficiency[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(2):372-379.
- [65] 中华医学会生殖医学分会第四届委员会. 不孕女性亚临床甲状腺功能减退诊治的中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(8):609-621.
- [66] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.180: gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(1):e17-e37.
- [67] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组. 女性高催乳素血症诊治共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(3):161-168.
- [68] 陈子江, 林其德, 王谢桐, 等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(7):481-483.
- [69] Committee on Health Care for Underserved Women. Committee opinion No.612: abortion training and education[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(5):1055-1059.
- [70] 孙赞, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. *生殖与避孕*, 2015, 15(1):5-12.
- [71] 中华医学会计划生育学分会. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1):70-73.

(2020-09-28 收稿)